

<https://doi.org/10.17816/mechnikov44234>

无症状高尿酸血症患者的类风湿关节炎和骨关节炎病程特点

FEATURES OF THE COURSE OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA

V.I. Mazurov^{1, 2}, R.A. Bashkinov^{1, 2}, A.Yu. Fonturenko², I.Z. Gaydukova^{1, 2}, M.S. Petrova^{1, 2}, O.V. Inamova^{1, 2}, I.M. Nagirnyak³

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² Clinical Rheumatology Hospital No. 25, Saint Petersburg, Russia;

³ LLC "TechLab", Saint Petersburg, Russia

For citation: Mazurov VI, Bashkinov RA, Fonturenko AYU, et al. Features of the course of rheumatoid arthritis and osteoarthritis in patients with asymptomatic hyperuricemia. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(3):63-72. <https://doi.org/10.17816/mechnikov44234>

Received: September 7, 2020

Revised: September 16, 2020

Accepted: September 23, 2020

◆ **绪论**根据许多研究在世界上大多数国家，无症状性高尿酸血症的患病率呈上升趋势。血清尿酸是心血管系统状况的重要生物标志，目前有相当多的来源。这表明了它在一些慢性新陈代谢、心血管疾病和相关死亡率方面的作用。目前，无症状高尿酸血症患者是否需要降低尿酸盐治疗尚无共识。关于风湿病患者无症状性高尿酸血症，这些情况下合并症的特殊性，降低尿酸盐治疗的频率和有效性的研究已经进行了有限的研究。

目的是研究类风湿关节炎和骨关节炎伴有无症状高尿酸血症的病程特征，并对痛风病程特征进行比较分析。

材料与方法。分析是根据圣彼得堡市痛风和无症状高尿酸血症患者病历的数据进行的，该数据由1725名痛风患者，433例类风湿性关节炎高尿酸血症患者和355例骨关节炎高尿酸血症患者的病历组成。

结果。高尿酸性类风湿性关节炎患者的血小板下沉速度和C-反应性蛋白水平较高，平均水平最高。红血球沉陷率指标；最常见的是急性心肌梗塞、慢性心脏衰竭、胆石病和非炭化脂肪肝病。患有高血压的骨质关节炎患者的总胆固醇水平较高，平均水平最高；在这些病人中，最常见的是心绞痛、心脏节律和传导失调、静脉曲张病、肥胖症、糖尿病和2型糖尿病。痛风患者的肾衰竭更常见。类风湿性关节炎伴高尿酸血症的患者中，有30.95%的患者开始降低尿酸盐治疗，而伴有高尿酸血症的骨关节炎患者-36.06%的患者开始尿酸降低治疗。

结论。风湿性疾病中，高尿酸血症是常见的伴随疾病。风湿性疾病与高尿酸血症的结合导致心血管疾病的风险和发生频率增加，代谢和胃肠道合并症。对风湿性疾病和无症状性高尿酸血症的高心血管疾病患者，建议降低尿酸水平，在类风湿性关节炎患者和骨关节炎患者中分别达到34.58%和52.08%的目标尿酸水平。

◆ **关键字：**高尿酸血症；痛风；骨关节炎；类风湿关节炎；合并症；降低尿酸盐的疗法。

◆ **Introduction.** According to numerous studies, the prevalence of asymptomatic hyperuricemia has increased in most countries. Uric acid is an important biomarker of the cardiovascular system, and there are now quite a big number of sources indicating its role in the development of a some chronic metabolic conditions, cardiovascular disease and associated mortality. At present, there is no consensus on the need for urate-lowering therapy in patients with asymptomatic hyperuricemia. There is a limited number of studies examining the problem of asymptomatic hyperuricemia in patients with rheumatic diseases, the features of comorbidity in these conditions, the frequency and effectiveness of urate-lowering therapy.

Purpose. To study the peculiarities of the course of rheumatoid arthritis and osteoarthritis with associated asymptomatic hyperuricemia and compare them with the ones associated with arthragra.

Materials and methods. The analysis was performed on the basis of the data collected from the city register of the patients with arthragra and asymptomatic hyperuricemia in St. Petersburg. The data collected included the medical records of 1725 patients with arthragra, 433 patients with rheumatoid arthritis and hyperuricemia and 355 patients with osteoarthritis and hyperuricemia.

Results. The patients with rheumatoid arthritis and hyperuricemia were more likely to have increased erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein, the highest medium level of erythrocyte sedimentation rate; acute myocardial infarction, chronic heart failure, gallstone disease and non-alcoholic fatty liver disease were more frequently detected. The patients with osteoarthritis and hyperuricemia were more likely to have high total cholesterol, at its highest medium level; stable angina, arrhythmia, varicosity, obesity, pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus were more likely to be detected. Kidney damage was detected more frequently in the patients with arthragra. In the group of rheumatoid arthritis and hyperuricemia urate-lowering therapy was started in 30.95% of the patients, in the group of osteoarthritis and hyperuricemia — in 36.06%.

Conclusions. In rheumatic diseases, hyperuricemia is a common associated condition. Their combination leads to increased risk and frequency of cardiovascular, metabolic and gastroenterological comorbidity. The prescription of urate-lowering therapy to the patients with rheumatic diseases and asymptomatic hyperuricemia with high cardiovascular risk led to the target uric acid levels in 34.58% of the patients with rheumatoid arthritis and 52.08% of the patients with osteoarthritis.

♦ **Keywords:** hyperuricemia; gout; osteoarthritis; rheumatoid arthritis; comorbidity; urate-lowering therapy.

绪论

痛风是一种与尿酸代谢受损有关的慢性疾病，其结果是血液中尿酸（MK）的水平升高，MK钠盐（尿酸盐）的晶体沉积在组织中，临床表现为复发性急性关节炎和痛风结节（tophus）的形成[1]。痛风与代谢紊乱，心血管系统和肾脏损害有关[2, 3]。其在俄罗斯联邦的患病率为0.3%[4]。尽管高尿酸血症（HU）是痛风发作的必要事实，但在随访期间仅约10%的患者记录了该疾病的临床发作。高尿酸血症是许多因素相互作用的结果，包括性别，年龄，遗传，生活方式和环境。

俄罗斯联邦最常见的风湿性疾病（RD）为骨关节炎（OA）-13%和类风湿关节炎（RA）-0.61%[4]。众所周知，HU在各种RD中经常发生。根据许多研究在世界上大多数国家，无症状性高尿酸血症的患病率呈上升趋势。因此，在中国，这一比例为19.87%[5]，在美国成年人口中为20.1%（4713万人）[6]。日本HU的患病率在男性中约为30%，在女性中-50岁以下为1-2%，50岁以上为3%[7]。在俄罗斯联

邦这一指标为16.8%（男性为25.3%，女性为11.3%）（1490万人）。因此在俄罗斯人口中，GU和痛风的患病率不超过美国，中国和日本[8]。

血清尿酸是心血管系统状况的重要生物标志，目前有相当多的来源。这表明了它在一些慢性新陈代谢、心血管疾病和相关死亡率方面的作用[9, 10]。根据文献和许多研究，HU与动脉高压（AH）的发展直接相关[9]，缺血性心脏病[11]，急性心肌梗塞[12]，心力衰竭[13]，急性脑血管意外[14]，心血管疾病-血管和一般死亡率[15]。

痛风的综合疗法包括降低尿酸盐的疗法（UST），以预防加重和纠正HU[16-18]。目前尚无关于无症状HU患者是否需要UST的共识。美国风湿病学会（ACR，2020年）[16]和俄罗斯风湿病学会（APP，2019年）[17]不建议在无症状HU患者中使用UST。但是在世界上许多国家（例如在日本，葡萄牙和其他国家），由于MC水平在心血管系统和肾脏病理学发展中的重要性，因此在一定条

件下对无症状HU患者开处方UST（发音为合并症，MC较高等）[19, 20]。此外欧洲心脏病学会（ESC，2018）和俄罗斯心脏病学会（RSC，2019）建议对无症状HU和高心血管风险的患者进行UST[21, 22]。

关于风湿病患者无症状性高尿酸血症，这些情况下合并症的特殊性，降低尿酸盐治疗的频率和有效性的研究已经进行了有限的研究。

研究目的是研究类风湿关节炎和骨关节炎伴有无症状高尿酸血症的病程特征，并对痛风病程特征进行比较分析。

材料与方法

2017年 FGBOU VO «North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov» 和 SPbGBUZ “临床风湿病医院25号”建立了圣彼得堡市痛风和无症状HI患者登记册，其中包括1725例痛风患者和1431例其他RH和无症状HI患者的病历数据，就在2000年至2020年期间他们在SPbGBUZ “临床风湿病医院25”进行了检查和治疗。登记形成基于云的电子存储系统 GALENOS (TexLab LLC)。研究中根据登记指标分析了433例风湿性关节炎患者的GU数据，355例骨关节炎伴GU和1725例痛风患者。考虑到病人的性别和年龄、生殖健康、实验室指标、化验室条件和药物的记录，用于治疗主要疾病和相关疾病的药物。无症状GU被认为是女性血清MC水平增加超过 $360 \mu\text{mol/L}$ ，而男性没有痛风性关节炎症状的增加超过 $420 \mu\text{mol/L}$ 。登记簿中的数据以非个人形式输入，不允许将患者识别为个人。每个病人都有一个单独的编号。该研究已获当地伦理委员会批准 FGBOU VO «North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov» SPbGBUZ “临床风湿病医院25号”。

使用STATISTICA 8.0软件包（美国Stat-Soft Inc.）对所有患者进行统计分析。数据分布的性质以图形方式使用Shapiro-Wilk检验进行了评估。正态分布的情况下，符号将其描述为平均值 $\pm$ 标准差（ $M \pm SD$ ）。如果分布与正常值不同，则使用 χ^2 检验。使用Pearson或Spearman相关系数计算定量特征之间的相关关系。差异和关系被认为在 $p \leq 0.05$ 时具有显著性。

纳入标准-患者的知情同意书将被纳入注册表。各种形式和剂量的糖皮质激素被用于治疗痛风和RA患者的基础疾病。的泼尼松龙和肠胃外甲基泼尼松龙的使用率明显高于RA和地塞米松-痛风患者。痛风患者接受非甾体抗炎药和秋水仙碱治疗。RA的患者以基础抗炎药的形式接受了基础疾病的治疗，其中最常见的是甲氨蝶呤-69.05%，羟氯喹-11.78%，柳氮磺吡啶-6.93%，来氟米特-4.85%和硫唑嘌呤-3%，以及基因工程生物药物：4例患者接受利妥昔单抗处方治疗，3例患者-阿巴西普接受治疗，1例患者接受阿达木单抗和英夫利昔单抗治疗。OA患者需开具非甾体抗炎药和具有软骨保护作用的药物（SYSADOA）疗程。

结果

这项研究包括2513名病人的资料，分为三组。第一组包括433例RA伴有HU的RA患者，第二组-355例伴有HU的OA患者，第三组-1725例有痛风。痛风和骨关节炎患者中，男性患者占主导地位，且在具有GU-女性的RA组中（表1）。

除了患者的人口统计学特征外，还对研究组的实验室参数进行了比较。在增加的红细胞沉降率（ESR），C反应蛋白（CRP）水平，总胆固醇，MC和肌酐的频率上观察到最显著的差异。数据如表2所示。痛风

表1 / Table 1

研究组患者的人口统计学特征, $n = 2513$

Demographic characteristics of the patients in the groups under study, $n = 2513$

鉴定	组类型			可靠性, p
	第一组	第二组	第三组	
女性, n (%)	305 (70.44)	162 (45.63)	285 (17)	0.01 (1-3, 2-3)
男性, n (%)	128 (29.56)	193 (54.37)	1440 (83)	0.01 (1-3, 2-3)
平均年龄, 岁	63.28 $\pm$ 11.84	60.99 $\pm$ 10.45	57.1 $\pm$ 7.9	0.05 (1-3, 2-3)
病人监护时间, 年	3.17 $\pm$ 3.25	3.53 $\pm$ 3.52	4.85 $\pm$ 3.36	0.05 (1-2)

注: 下文中, 第一组包括类风湿性关节炎并发高尿酸血症的患者。第二组-骨关节炎并发高尿酸血症的患者; 第三组-痛风患者。

患者组中, 肌酐水平增加较多, 观察到CRP, 肌酐, MK, 肾小球滤过率和每日肾脏蛋白损失的最高平均值。痛风患者中, 较高的平均肾小球滤过率水平, 最高的肌酐水平和最常见的肾脏损害可能与早期在超滤阶段发现慢性肾脏疾病以及在该组患者中早期启动肾保护治疗有关。患有GU的RA患者组中, ESR和CRP更为频繁, 并且平均ESR最高。患有GU的OA患者组中, 总胆固醇水平经常以最高平均水平增加。

众所周知, 痛风, RA和OA患者合并症的发生率很高。这方面, 对研究组合并症的严重性进行了分析(表3)。RA和GU合并的患者中, 更经常检测到急性心肌梗塞, 各种功能类别的慢性心力衰竭, 胆石症和非酒精性脂肪肝。患有GU的OA患者中, 注意到各种功能类别的劳累性心绞痛患病率明显升高, 心脏的节律和传导紊乱, 静脉曲张, 超重和肥胖程度不同, 糖尿病前期和2型糖尿病。痛风患者的特征是尿路结石的发生率明显升高, 根据超声检查数据显示肾脏改变, 以及严重程度不同的慢性肾脏疾病。

由于在患有RA和伴发HU的患者以及患有OA和伴发HU的患者中, 按照ESC和RCO标准, 心血管系统疾病(AH, 劳累性心绞痛, 慢性心力衰竭等)的患病率较高, 因此显示为UST[21, 22]。具有

GU UST的RA组中, 平均水平为MC。518.99 $\pm$ 92.26 μ mol/L的30.95% ($n=134$)患者和36.06% ($n=128$)的OA中的GU平均水平 MK 524.63 $\pm$ 86.63 μ mol/L。两组均主要使用别嘌呤醇作为UST药物(第一组患者平均剂量为100.37 $\pm$ 48.47 mg, 第二组患者平均剂量为102.38 $\pm$ 41.64 mg)。目标MC值被认为小于360 μ mol/L。该疗法无不良事件。应当注意的是, 可以在第一组的107例患者和第二组的48例患者中评估MC水平的动态, 这与对治疗的依从性低以及缺少某些患者进行随访检查有关(这在OA患者中更为常见)。RA组HU接受UST的107例患者中, 目标MC水平平均为304.76 $\pm$ 40.76 μ mol/L, 达到34.58% ($n=37$) [65.42% ($n=70$)患者, 未达到目标值, 平均MC水平为445.79 $\pm$ 63.26 μ mol/L]。OA组接受HU治疗的48例UST患者中, 目标MC水平为52.08% ($n=25$) [47.98% ($n=23$)患者未达到目标值, 平均MC水平为411.87 $\pm$ 33.35 μ mol/L]。平均而言, 每三分之二的RA患者和第二分之OA的患者, MC水平相当低, 这在某些情况下可能是减少降尿酸药物剂量的原因。在未能达到目标MC水平的原因中, 应注意违反药物摄入方案, 不愿遵循改变生活方式和饮食建议的建议, 体重和肥胖症增加以及对

合并症的代谢状况（血脂异常，糖尿病和2型糖尿病）的校正不足。

表4列出了研究组中用于纠正合并症的患者的治疗方法。分析影响MC交换的药物时，获得了以下可靠的数据：乙酰水杨酸的药物多见于RA合并HU的患者。钙通道阻滞剂和氯沙坦-痛风患者；利尿剂（尤其是呋达帕胺和氢氯噻嗪），他汀类药物-具有GU的OA患者。提请注意以下事实：第一组和第二组的利尿剂和乙酰水杨酸制剂的服用人数大致相等。因此，在患有HU的OA患者中，利尿剂的使用率为40.56%（ $n=144$ ）（包括呋达帕胺-18.31%和氢氯噻嗪-14.93%），而RA的HU患者为39.95%（ $n=173$ ）患者（包括呋达帕胺-15.47%和氢氯噻嗪-10.85%）；第二组的24.51%（ $n=87$ ）患者使用乙酰水杨酸制剂，第一组的25.87%（ $n=112$ ）患者使用了乙酰水杨酸制剂。获得的数据对于HU和合并症患者的综合治疗的选择和校正非常重要（在没有重要适应症的情况下取消乙酰水杨酸和利尿药以服用这些药物，并使用氯沙坦和钙通道阻滞剂作为降压药）。

讨论

实验研究表明，MK是一种功能活跃的分子，可促进CVD的发展，促动脉粥样硬化过程，炎症，内皮功能障碍和氧化应激。黄嘌呤氧化酶活化后产生的活性氧被认为是内皮功能障碍和血管炎症的主要原因之一[23]。越来越多的证据表明，血清MK可能在普通人群的CVD发生中起重要作用。根据流行病学研究，MC浓度的升高与高血压的发展有关[9]。此外，文献提供的数据表明，MC浓度升高可以预测周围动脉疾病，冠心病[11]，急性心肌梗塞[12]，心力衰竭[13]，急性脑血管

表 2 / Table 2

研究组患者的实验室指标, $n = 2513$
Laboratory characteristics of the patients in the groups under study, $n = 2513$

组和指标	ESR, 毫米/小时	CRP, 毫克/升	肌酐, 微摩尔/升	MC, 微摩尔/升	CS, 毫摩尔/升	GFR, 毫升/分钟	SPB, 克/天
正常值	1-15	0-10	44-115	280-360/420	3, 0-5, 5	80-120	0-0, 5
第一组	28.8 ± 14.4	22.7 ± 24.8	90.5 ± 23.9	498.6 ± 93.2	5.5 ± 1.3	74.9 ± 32.6	0.25 ± 0.4
增加, n (%)	364 (84.06)*	259 (59.81)*	47 (10.85)*	433 (100)*	202 (46.65)*	-	82 (18.94)
第二组	17.8 ± 9.3	9.3 ± 8.9	87.9 ± 24.6	501.5 ± 90.0	5.9 ± 1.2	87.9 ± 34.5	0.25 ± 0.5
增加, n (%)	211 (59.44)*	78 (21.97)*	26 (7.32)*	355 (100)*	215 (60.56)*	-	54 (15.21)
第三组	25.4 ± 15.1	23.2 ± 28.2	98.2 ± 38.9	529.6 ± 128.4	5.5 ± 1.8	92.9 ± 35.5	0.3 ± 0.4
增加, n (%)	1203 (71.8)*	874 (52.4)*	316 (18.32)*	1544 (92.2)*	737 (44.4)*	-	363 (21.67)

注：ESR-红细胞沉降率；CRP-C反应蛋白；MK-尿酸；TC-总胆固醇；GFR是通过肌酐清除率进行的肾小球滤过率，SPB是每天的蛋白质损失（在第一组中确定了142例患者，第二组中确定了96位患者，第三组中确定了所有患者）。*差异的意义 $p = 0.01$ 。

表 3 / Table 3

受调查群体患者的混合状态频率比较, $n = 2513$

Comparison of the frequency of comorbid conditions in the patients of the groups under study, $n = 2513$

病理	组类型		
	第一组, n (%)	第二组, n (%)	第三组, n (%)
高血压	365 (84.29)	300 (84.51)	1461 (84.7)
I-IV功能类别的劳累性心绞痛	75 (17.32)*	76 (21.41)*	215 (12.46)*
节律紊乱和心脏传导障碍	233 (53.81)*	209 (58.87)*	215 (12.46)*
AMI在既往史	33 (7.62)*	11 (3.09)*	123 (7.13)*
CHF I-IV功能类别	108 (24.94)*	67 (18.87)*	278 (16.12)*
在既往史	6 (1.39)	4 (1.13)	11 (0.64)
深静脉血栓形成	10 (2.31)	7 (1.97)	20 (1.16)
静脉曲张	109 (25.17)	97 (27.32)*	223 (12.93)*
TIA在既往史	6 (1.38)	3 (0.85)	17 (0.99)
CVA在既往史	28 (6.47)	14 (3.94)	102 (5.91)
超重, I-III度肥胖	237 (54.73)*	333 (90.8)*	490 (28.41)*
前驱糖尿病	76 (17.55)*	80 (22.53)*	147 (8.52)*
2型糖尿病。	115 (26.56)*	115 (32.39)*	382 (22.14)*
尿石病	75 (17.32)*	57 (16.06)*	655 (37.97)*
根据超声波研究数据的肾变化	126 (29.09)*	78 (21.97)*	679 (40.54)*
CKD第一至第五阶段	212 (48.96)*	21 (5.91)*	1223 (70.9)*
胆石症	97 (22.4)*	71 (20)*	199 (11.54)*
非酒精性脂肪肝疾病	132 (30.48)*	104 (29.29)*	189 (10.96)*

注: AMI-急性心肌梗塞; CHF-慢性心力衰竭; PE-肺栓塞; TIA-短暂性脑缺血发作; ONMK-严重侵犯脑循环; CKD-慢性肾脏疾病; NAFLD-一种非酒精性脂肪肝疾病。根据超声检查, 肾脏的变化: 大小, 囊肿, 电晕, 肾积水, 加倍等的病理变化。*差异的意义 $p = 0.01$ 。

意外[14], 心血管疾病 血管和一般死亡率[15]。MC水平的升高导致全身性和肾小球性高血压的发展, 同时肾血管阻力增加和血流减少。已有证据表明, 持续性HU是进展性慢性肾脏疾病和肾衰竭中肾纤维化的危险因素[24]。实验中HU诱发正常大鼠肾脏中的高血压, 肾小球肥大/高血压, 传入小动脉硬化和巨噬细胞浸润, 据此得出结论, MK不仅可以视为标志物, 而且可以认为是肾脏疾病的病因。已经进行的研究表明, GU伴随着肿瘤坏死因子 α (TNF- α), 白介素-6, 白介素8, miRNA-155的生成, 肾脏中单核趋化蛋白

1的局部表达以及血管中2型环氧合酶的增加[25]。业已证明, 血清中MK浓度较高与高脂血症, 甘油三酯血症, 2-型糖尿病和代谢综合征有关[10]。根据我们的研究, 在痛风患者组中, 肌酐水平升高的频率更高, CRP, 肌酐, MC的平均水平最高, 这可能与急性痛风性关节炎期间的炎性活动水平高, GU病程更长, 持续时间长以及 在这种病理中, 肾脏损害也更加频繁。患有GU的RA患者组中, 更经常观察到ESR和CRP升高, 平均ESR最高, 这可能是由于这种病理学中的慢性炎症过程所致。患有GU的OA患者组中, 总胆固醇

表4 / Table 4

研究组患者的合并症治疗, $n = 2513$ Treatment of comorbid conditions in the patients of the study groups, $n = 2513$

药品组	组类型			药物	组类型		
	第一组, n (%)	第二组, n (%)	第三组, n (%)		第一组, n (%)	第二组, n (%)	第三组, n (%)
抗血小板剂	201 (46.42)	182 (51.27)	894 (51.83)	邻醋酸基 苯酸	112 (25.87)*	87 (24.51)	326 (18.9)*
抗凝血剂	25 (5.77)	17 (4.79)	108 (6.26)	-	-	-	-
B肾上腺素能阻断剂	174 (40.18)	147 (41.41)	745 (43.19)	-	-	-	-
钙通道阻滞剂	120 (21.71)*	96 (27.04)*	642 (37.22)*	-	-	-	-
血管紧张素转换酶抑制剂	178 (41.11)	148 (41.69)	825 (47.83)	-	-	-	-
血管紧张素II受体阻滞剂	97 (22.4)*	101 (28.45)*	649 (37.62)*	洛沙坦	69 (15.94)*	70 (19.72)*	554 (32.12)*
咪唑啉受体拮抗剂	27 (6.24)	17 (4.79)*	169 (9.8)*	-	-	-	-
硝酸盐和类似硝酸盐的药剂	17 (3.93)	19 (5.35)	57 (3.3)	-	-	-	-
利尿药	173 (39.95)*	144 (40.56)*	426 (24.7)*	吲达帕胺	67 (15.47)*	65 (18.31)*	113 (6.55)*
				盐酸噻嗪	47 (10.85)*	53 (14.93)*	55 (3.19)*
其他强心药	24 (5.54)*	9 (2.54)	48 (2.78)*	-	-	-	-
他汀类药物	31 (7.16)	37 (10.42)*	101 (5.86)*	-	-	-	-
口服降糖药	27 (6.24)*	27 (7.61)	184 (10.67)*	二甲双胍	41 (9.47)	45 (12.68)	149 (8.64)

注: *差异的意义 $p = 0.01$ 。

水平经常以最高平均水平增加,这可能表明在这些病理学结合下明显的代谢紊乱。

RD患者无症状HII的研究结果已经发表。C. Petsch et. al. [26] 根据手部和脚部双能计算机断层扫描的数据,每三分之一患有GU的血清阴性RA患者均发现了单尿酸钠晶体的沉积。根据S. Krasnokutsky et al. [27] 膝OA患者中,MV水平升高与关节间隙变窄在预后上不利,并作为OA进展的生物标志。对三组痛风,OA和RA患者的观察性研究中,痛风与原发性心血管事件的风险是3.1倍。与没有痛风的RD患者相比,没有痛风的RD患者血清MC升高与

CVD风险增加有关。与某些传统的CVD危险因素或炎性因素相比,痛风和高MC水平是早期心血管事件的更强预测因子[28]。

根据对圣彼得堡痛风病的分析,与人群相比,绝大多数痛风性关节炎患者的MC含量增加,心血管和肾脏合并症的发生率也增加,这间接证实了GU作为心血管和肾脏风险因素的独立作用[2]。这项研究中,发现痛风患者尿路结石的发生率显著升高,根据超声检查数据发现肾脏改变,以及严重程度不同的慢性肾脏疾病。这不仅与普通人群相比,而且与RA伴有HU的OA患者和伴有HU的OA患者的人群相比,证实

了这种病理学中明显的肾脏损害。RA和GU合并的患者中，急性心肌梗塞，各种功能类别的慢性心力衰竭，胆石症和非酒精性脂肪肝等形式的合并症明显更为频繁。获得的数据证实，由于全身性炎症的影响，RA患者的CVD风险增加，血栓形成的风险增加[29]。胆结石疾病和非酒精性脂肪肝疾病的患病率上升可能是由于使用了基本消炎药会对肝脏和胃肠道其他部位产生负面影响。患有GU的OA患者中，发现了各种功能级别，心律和传导障碍，静脉曲张，超重和肥胖程度不同的运动性心绞痛的可高患病率，糖尿病和2型糖尿病。值得注意的是，OA中的GU与碳水化合物和脂质代谢受损相关的疾病有关。因此，根据一项较早的研究，在痛风患者和无症状HU患者中，与代谢综合征相关的疾病比对照组明显更为普遍[3]。此外，在该组患者中，冠心病最常见的表现可能是由于脂质代谢紊乱引起的冠状动脉粥样硬化。

如果在诊断为痛风的情况下，开始UST是治疗该疾病的直接方法[16-18]，则国际科学界对无症状HA尚无共识。根据日本痛风和HG患者管理指南，无症状HG至少为9 mg/dL (535 μ mol/L)，尽管生活方式得到改善，仍应考虑药物治疗。此外，当血清MK水平达到或超过8 mg/dL (475 μ mol/L) 时，应考虑药物治疗的可能性，如果患者患有并发症：尿路结石，慢性肾脏疾病，高血压，缺血性心脏病，2型糖尿病，代谢综合征等[19]。根据葡萄牙国家痛风和GV患者治疗指南，血清MC至少为9 mg/dL (535 μ mol/L)，应在单独评估风险收益比后考虑药物治疗，尤其是预防痛风[20]。2020年RCS批准了高血压临床指南，根据该指南，MC是心血管风险的一个因素，有必要确定所有高血压患者的水平[30]。此外，对于

无症状HH且心血管疾病风险较高的RCO和ESC的患者，已达成共识，根据该共识，建议在该组患者中进行UST[21, 22]。根据我们的研究结果，RA组与HU组中的UST起始于30.95%的患者和36.06%组与HU组的OA中。主要使用别嘌醇。没有关于这种疗法不良事件的报道。该组患者的前瞻性观察仍在继续。

值得注意的是，RA患者存在HG的危险因素。服用基本的消炎药和基因工程生物药可以促进MC的形成。一项观察性研究中证明了用TNF- α 抑制剂治疗RH三个月对血清MK水平升高的影响。观察到的RA患者队列中，有9名患者接受了基因工程生物制剂。此疗法的背景下，在66.6% ($n=6$) 的患者中，MC的水平升高，而之前未检测到44.4% ($n=4$) 的HH，相反在33.3% ($n=3$) 的患者中未检测到HH MK下降。

结论

类风湿性关节炎和骨关节炎的情况下，高血压是一种经常发生的伴生状态，结合起来会增加心脏血管的风险和频率，新陈代谢和胃肠组合。

结合风湿性疾病（既有类风湿性关节炎，也有骨质关节炎）和高血压患者的情况下，与痛风患者群体相比，同时出现的疾病，如不同功能阶级的心绞痛、心脏节律失调和传导紊乱，都是可靠的。各类功能类慢性心脏衰竭、身体过剩、肥胖、糖尿病、2型糖尿病、胆石病和非酒精性糖尿病脂肪肝病。痛风症与尿道疾病和慢性肾病不同严重程度的肾损伤有可靠的联系。类风湿性关节炎和高血压结合在一起的情况下，与痛风患者群体相比，严重急性心肌梗塞的发病率确实较高，结合骨质关节炎和高血压是静脉曲张病。

风湿性疾病和无症状性高尿酸血症的高心血管疾病患者中，降低尿酸的治疗在类风湿性关节炎患者和骨关节炎患者中分别达到34.58%和52.08%的目标尿酸水平。高尿酸血症的复杂治疗中，除药物治疗外，遵循有关改善生活方式，体重正常化，坚持低嘌呤饮食，纠正代谢异常和增加依从性的建议也非常重要。

References

1. Болезни суставов: руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. – СПб.: СпецЛит, 2008. – 397 с. (Серия «Руководство для врачей»). [Bolezni sustavov: rukovodstvo dlya vrachev. Ed. by V.I. Mazurov. Saint Petersburg: SpecLit; 2008. 397 p. (Seriya "Rukovodstvo dlya vrachev"). (In Russ.)]
2. Мазуров В.И., Петрова М.С., Гайдукова И.З., и др. Коморбидность при подагрическом артрите по данным Санкт-Петербургского городского регистра подагры 2016–2018 гг. // Терапия. – 2019. – Т. 5. – № 6. – С. 27–34. [Mazurov VI, Petrova MS, Gaydukova IZ, et al. Features of gouty arthritis according to the St. Petersburg city register of gout (2016–2018 years). *Therapy*. 2019;5(6):27–34. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.6.27-34>.
3. Петрова М.С., Шемеровская Т.Г., Мазуров В.И. Актуальные проблемы лечения подагры // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2011. – Т. 3. – № 1. – С. 75–79. [Petrova MS, Shemerovskaya TG, Mazurov VI. Actual problems of gout treatment. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2011;3(1):75–79. (In Russ.)]
4. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46. – № 1. – С. 32–39. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32–39. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39>.
5. Yang WX, Ma Y, Hou YL, et al. Prevalence of hyperuricemia and its correlation with serum lipids and blood glucose in physical examination population in 2015–2018: A retrospective study. *Clin Lab*. 2019;65(8):10.7754/Clin.Lab.2019.190338. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2019.190338>.
6. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the united states and decadal trends: the national health and nutrition examination survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):991–999. <https://doi.org/10.1002/art.40807>.
7. Hakoda M. Recent trends in hyperuricemia and gout in Japan. *Japan Med Assoc J*. 2012;55(4):319–323.
8. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10. – № 2. – С. 153–159. [Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):153–159. (In Russ.)]
9. Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(12):e114259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114259>.
10. Lv Q, Meng XF, He FF, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: A systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e56864. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056864>.
11. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(2):170–180. <https://doi.org/10.1002/acr.20065>.
12. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RiSk study (AMORIS). *J Intern Med*. 2009;266(6):558–570. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x>.
13. Huang H, Huang B, Li Y, et al. Uric acid and risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):15–24. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft132>.
14. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(7):885–892. <https://doi.org/10.1002/art.24612>.
15. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*. 2013;106(7):647–658. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hct083>.
16. Fitzgerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res*. 2020;72(6):744–760. <https://doi.org/10.1002/acr.24180>.
17. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 464 с. [Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. *Revmatologiya*. Ed. by E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 464 p. (In Russ.)]
18. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>.
19. Yamanaka H; Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout. 2nd ed. *Nucleosides Nucleotides*

- Nucleic Acids*. 2011;30(12):1018-1029. <https://doi.org/10.1080/15257770.2011.596496>.
20. Araújo F, Cordeiro I, Teixeira F, et al. Portuguese recommendations for the diagnosis and management of gout. *Acta Reumatol Port*. 2014;39(2):158-171.
 21. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J*. 2018;25(5):545-563. <https://doi.org/10.5603/CJ.2018.0116>.
 22. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16. – № 4. – С. 8–21. [Chazova IE, Zhernakova JuV, Kisliak OA, et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Systemic Hypertension*. 2019;16(4):8-21. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.4.190686>.
 23. Perez-Ruiz F, Becker MA. Inflammation: A possible mechanism for a causative role of hyperuricemia/gout in cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(Suppl. 2):9-14. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1087980>.
 24. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183-1190. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5>.
 25. Estevez-Garcia IO, Gallegos-Nava S, Vera-Pérez E, et al. Levels of cytokines and micrnas in individuals with asymptomatic hyperuricemia and ultrasonographic findings of gout: A bench-to-bedside approach. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(12):1814-1821. <https://doi.org/10.1002/acr.23549>.
 26. Petsch C, Araujo EG, Englbrecht M, et al. Prevalence of monosodium urate deposits in a population of rheumatoid arthritis patients with hyperuricemia. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(6):663-668. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.014>.
 27. Krasnokutsky S, Oshinsky C, Attur M, et al. Serum urate levels predict joint space narrowing in non-gout patients with medial knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(6):1213-1220. <https://doi.org/10.1002/art.40069>.
 28. Meek IL, Vonkeman HE, van de Laar MA. Hyperuricaemia: A marker of increased cardiovascular risk in rheumatic patients: Analysis of the ACT-CVD cohort. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2014;15:174. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-174>.
 29. Lévy L, Fautrel B, Barnetche T, Schaeffer T. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4):673-679.
 30. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16. – № 1. – С. 6–31. [Chazova IE, Zhernakova YuV, on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>.

♦ **提交人的通信地址** (*Information about the author*)

Roman A. Bashkinov

Tel.: +79818388266

<https://orcid.org/0000-0001-9344-1304>

SPIN-code: 5169-5066

E-mail: bashkinov-roman@mail.ru